

전립선비대증: 노화에 따른 조직 변화의 다중 관련 요소

Benign Prostatic Hyperplasia: Multiple Factors for Prostate Tissue Change with Aging

Sung Joon Hong

From the Department of Urology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia (BPH) is still largely unresolved. Aging and androgens are the two established risk factors for the development of BPH in elderly men. The changes in prostate related with age is characterized by hypertrophic basal cells, altered secretions of luminal cells leading to calcification and inflammation, lymphocytic infiltration with production of proinflammatory cytokines, increased radical oxygen species production that damages epithelial and stromal cells, increased basic fibroblast- and transforming growth factor beta (TGF- β 1) production leading to stromal proliferation, transdifferentiation and extracellular matrix production, altered autonomous innervation that decreases relaxation and leads to a high adrenergic tonus, and altered neuroendocrine cell function and release of neuroendocrine peptides and increased vascular components. This review summarizes the multifactorial nature of prostate tissue change in elderly men with symptomatic BPH based on recent literatures. (Korean J Urol 2005;46:547-554)

대한비뇨기과학회지
제 46 권 제 6 호 2005

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실

홍성준

교신저자: 홍성준
연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실
서울시 서대문구 신촌동
134번지
☎ 120-749
TEL: 02-2228-2315
FAX: 02-312-2538
E-mail: sjhong346@yumc.
yonsei.ac.kr

서 론

전립선에서 만들어지는 분비액은 남성 생식기능 및 정자의 생존을 도와준다. 전립선은 정낭액에 들어 있는 정자에 게 영양분을 공급하고, 적절한 이온농도와 pH 유지를 통해 도움을 주게 된다. 따라서 전립선의 기능과 분비물은 젊은 사람에게 있어서 생식능력의 필수적인 요소이다. 그러나 나이를 먹어감에 따라 전립선 조직의 결절성 과증식 및 비대 가 일어나 많은 문제를 야기하게 된다. 흥미롭게도 많은 동물 종들 중에서 오로지 인간, 침팬지, 그리고 개만이 양성전립선비대가 일어난다고 알려져 있다.^{1,2}

이들에서 전립선비대증이 어떻게 발생하는지에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않으나 일반적으로 받아들여지는 두 가지 중요한 요소가 있다. 하나는 순환하는 안드로겐의 존재이며, 둘째는 노화이다.

전립선비대증은 전통적으로 나이와 연관된 질환으로 비대와 관련된 조직의 변화는 이미 30대 초반부터 보이고, 40대의 남성 중 20%에서, 60대의 남성 중 70%에서 변화를 보이게 된다.³ 이 질환의 임상적 중요성은 노령인구의 50% 이

상에서 전립선비대증 및 양성전립선증식에 의하여 하부요로질환을 일으킨다는 사실에 의해서 강조될 수 있다. 또한 일생동안 25-30%에서 경요도전립선절제술이 시행될 가능성이 있다는 보고를 감안할 때 분명히 노령 남성에서 가장 빈번히 시행되는 수술 중 하나일 것이라는 것은 자명하며, 더욱이 삶의 질을 현저히 저해하는 요인이라는 사실이다.⁴ 국내에서도 전립선 연령군으로 볼 수 있는 50세 이상 남성이 2000년 통계에서 약 430만 명이었으며, 노령인구의 증가 추세로 미루어 2005년에는 약 480만 명이 넘을 것으로 추산된다.⁵

조직학적으로 전립선비대증은 사정관이 전립선 이행대로 이어지는 부분에서의 과도한 결절성 증식을 동반한 요도 주위의 선조직과 기질조직의 진행성 과증식이 그 특징적 소견이다. 세포 수준에서는 기저세포의 과증식, 기질 부분의 평활근 증식, 세포외 기질 침착의 증가, 탄력성 있는 조직의 감소, 관주위의 림프구 침착, 선조직 비대, 전립선 결석을 형성하는 석회화와 아밀로이드소체 등의 변화가 보이게 된다.⁶ 전립선비대증에서 요도 주위의 결절들은 요도를 눌러 폐쇄를 야기하게 되는데 이런 폐쇄는 하부요로증상을 일으키며 또한 궁극적으로 수술이 필요한 이차적인

변화(방광의 비후, 요로감염, 배뇨 후 잔뇨량 증가, 상부요로의 변성, 요폐)를 일으킨다. 따라서 전립선비대증에서 조직 변화에 대한 연구는 증상 발현에 대한 기본적인 이해와 억제 방법의 개발에 중요한 정보를 제공한다. 이 글에서는 최근 발표된 관련 논문을 중심으로 노화과정의 전립선 및 전립선비대증의 발생과정에서의 변화에 대해 정리를 하고자 한다.

성호르몬 대사와 성장 조절

전립선의 성장과 증식은 기본적으로 내분비계의 변화와 밀접한 관계를 갖는다. 전립선의 기질세포는 테스토스테론을 아로마타제와 5-알파 환원효소 2형에 의해 각각 에스트로젠과 dihydrotestosterone (DHT) 같은 생물학적 활성을 가지는 성호르몬을 말초에서 생성할 수 있는 국소적 환경을 가지고 있다.

전립선 내의 스테로이드성 성호르몬에 대한 연구는 생체에서 이용 가능한 전립선 내 테스토스테론 농도가 나이를 먹어감에 따라 줄어들며 전립선 내의 에스트라디올/테스토스테론 비율이 전립선비대증을 가지고 있는 환자에서 증가한다는 것을 보여준다.⁷ 따라서 기질에서 국소적으로 안드로겐의 방향화에 의해서 생성된 에스트로젠은 평활근의 성장과 분화에 영향을 미치게 된다.⁸ 기질세포들은 알파 에스트로젠 수용체를 가지고 있으며, 반면 상피세포들은 알파와 베타 에스트로젠 수용체 모두를 가지고 있다. 이 두 가지 모두는 전립선비대증 조직의 기저세포에 의해서 조절되고 있다.⁹ 따라서 이런 연구들을 기초로 에스트로젠의 길항제와 특히 아로마타제 억제제가 전립선비대증에서 약물치료로 이용될 수 있는 이론적 근거를 제시한다고 할 수 있다. 그러나 이론과 달리 현재 아로마타제 억제제에 대한 대규모 임상 제3상 연구에서는 뚜렷한 결과를 보이지 못했다.¹⁰ 이는 에스트로젠의 역할이 성인 전립선조직에서보다는 태아 상태의 증식능의 초기 획득 과정과 연관이 있는 것 때문이 아닐까 추측된다.¹¹

이에 반해 5-알파 환원효소 억제제는 임상적으로 많은 도움을 주고 있음을 볼 수 있다. 내강분비세포들은 그들의 분비기능과 분화기능을 유지하기 위해서 안드로겐 특히 테스토스테론의 세포 내 대사물질인 DHT가 필요로 하다. 전립선 내에서 DHT는 전립선의 5-알파 환원효소 2형에 의해서 주로 생성되며 이는 기질 내의 섬유아세포와 기저부 상피세포에 존재한다. 또한 정상조직에서보다 전립선비대증의 조직에서 더 강한 활동성을 보인다. 현재 전립선비대증에 의해서 야기되는 하부요로증상들을 치료하는 가용한 약물들은 5-알파 환원효소 2형 억제제인 finasteride와 5-알파 환

원효소 1형과 2형의 동시 억제제인 dutasteride이다.^{12,13} 국소적인 안드로겐의 활성 억제는 관상구조의 위축과 혈관의 감소로 발생하는 전립선 상피세포의 고사작용으로 인하여 전립선의 용적을 20-30% 정도 줄인다. 반면 기질세포에 대한 직접적인 고사작용은 없는 것으로 알려져 있다.¹⁴ 대규모 임상 연구에서 finasteride와 dutasteride는 급성요폐의 위험성과 수술에 대한 필요성을 약 50% 가량 줄이는 좋은 결과를 보였으나,¹⁵ 성기에서도 국소적인 DHT의 생산에 영향을 주며 음경해면체에서의 NOS의 발현에도 영향을 준다.¹⁶

따라서 비록 5-알파 환원효소 억제제들이 안드로겐 의존성 상피세포의 고사에는 강력한 영향을 주지만 전립선 기질에 대한 작용에는 실패했으며 특히 약제 복용 후 성욕구 및 발기기능, 역사정 등에 대해서는 부정적인 영향을 보여주었다. 이는 앞으로 개발될 새로운 약물에서는 부작용을 최소화하고 전립선의 성호르몬 관련 대사를 선택적으로 차단하는 작용이 필요하다는 점을 보여준다.

국소 자율신경계 변화

전립선은 교감신경 및 부교감 신경으로부터 신경 지배를 받는다. 교감신경계는 사정 시 전립선액을 요도로 배출하는 일을 담당한다. 그리고 부교감신경계는 분비 속도를 증가 시키며 또한 전립선의 기능 및 성장을 조절하기도 한다.¹⁷ 전립선에는 알파 아드레날린성, 베타 아드레날린성, 콜린성, 엔케팔린성, 펩타이드항성, 나이트린성 신경계들이 영향을 주고 있다. 이외 전립선비대증은 신경분포의 변화들과도 연관이 있으며 또한 전립선 중심대에서의 생물학적인 매개물질들의 생성과 분비의 변화와도 연관이 있다.¹⁸ 특히 평활근을 이완시키는 데 관여하는 엔케팔린성 및 나이트린성 신경이 감소하는 것이 발견되었다.

알파-1-아드레날린성 수용체는 요로폐색 및 하부요로질환을 일으키는 요도저항성에 중요한 영향을 주는 인자로,¹⁹ 이 연구를 기초로 전립선비대증에 의해서 야기된 하부요로증상의 치료에 요도의 저항성을 줄이는 알파-1-아드레날린성 수용체 길항제를 이용하게 된 것이다.^{20,21} 알파차단제의 효과는 증상을 동반한 대부분의 전립선비대증 환자에게 일차 처방이 가능하고, 또 빠른 약효 발현과 효과를 기대할 수 있어서 전립선비대증의 조절을 위해 가장 중요한 약물이라고 할 수 있다. 아직 국내에서는 대규모의 임상연구 결과를 얻지 못하고 있으나 최근 보고된 국내 관련논문들의 메타분석 자료를 보면 치료 전과 비교해 전체적으로 평균 45.3%의 증상개선, 36%의 최대요속의 개선을 보이고 있다.²²

Neuronal nitric oxide synthase (nNOS)는 기질의 평활근

및 상피하층의 신경 다발들에 걸쳐서 신경 및 신경절들이 분포하고 있다. 정상조직과 비교하여 nNOS는 전립선비대증의 이행대에서 감소되어 있는 것이 발견되었다. 다른 한편으로는 면역계, 염증성 사이토카인, 혹은 자유기들에 의해서 자극된 후 생성되는 inducible nitric oxide synthase (iNOS)의 경우에는 전립선비대증 환자에서 선택적으로 기질부위에 증가되어 있는 것이 발표된 바 있다.²³ 이런 현상들은 전립선비대증에서 염증 상황의 증가로 인한 것으로 추정된다. 전립선 기질에서 NOS의 중요성은 활성화된 NOS 의존성 guanylylcyclase와 연관된 실험에 의해서 뒷받침되었다. 실험적으로 cGMP 유사체들은 protein kinase G (PKG) II를 활성화시켰으며 인간의 평활근세포들의 성장을 억제시켰다.²⁴ 실험적으로는 carbon monoxide도 heme oxygenase 2를 통해 백서 전립선 평활근의 이완에 작용을 하며, 나이가 많을수록 그 효과가 큰 것을 보인다.²⁵

따라서 향후 연구자들은 전립선의 긴장도를 낮추어 평활근육을 이완시킬 수 있도록 하기위해서 선택적인 알파-1-수용체의 길항제 및 동시에 전립선에서 NOS/cGMP/PKG의 신호를 방해하는 약의 개발에 초점을 맞출 것으로 보인다.

상피-간질 세포간 상호작용

Fibroblast growth factor (FGF), insulin-like growth factor (IGF), keratinocyte growth factor (KGF), 및 epidermal growth factor (EGF) 등에 의해서 매개되는 상피와 기질세포간의 상호작용은 조직의 항상성 유지 기능과 전립선 조직의 교정 기능에 중요하다. 상피세포에 의해서 생산되거나 분비되는 조절인자들은 주위에 있는 기질 내의 섬유아세포에 paracrine 형태로 영향을 주며, 반대로 섬유아세포에서 분비된 성장인자들이 상피세포의 성장과 분화에 영향을 주기도 한다.

Basic fibroblast growth factor (bFGF, FGF-2)는 인체 전립선의 기저 상피세포에서 분비되며²⁶ 전립선비대증의 초기에 증가된 bFGF를 관찰할 수 있다.²⁷ 이에 상응하는 FGF-R1 수용체는 기질세포와 기저세포에 존재하며²⁸ 시험관에서 배양된 기질세포들은 bFGF에 의해서 성장이 증가되는 현상을 보인다.²⁹

bFGF에 더하여 transforming growth factor beta 1 (TGF-β1)의 발현과 분비는 전립선비대증에서 증가를 보인다.²⁷ TGF-β1은 기저세포에서 생산되며³⁰ 저농도의 경우는 성장을 촉진시키지만 고농도의 TGF-β1은 전립선 기질조직의 성장을 억제시키는 것으로 알려져 있다.³¹ 전립선 섬유아세포들은 TGF-β1의 영향으로 근섬유아세포/평활근세포로의 변이를 겪게 된다.³² 따라서 TGF-β1은 세포외기질의 중요한 구성

요소인 근섬유아세포와 섬유아세포를 반응에 따라 형성하는 것으로 생각되고 있다.³³ 이에 관련하여 실험적으로 인체 전립선 기질조직의 시험관 배양세포에 TGF-β1 처리를 하는 경우 전립선조직에서 근섬유아세포/SMCs의 표지자로 알려진 α-smooth-muscle actin (SMC-α-actin) calponin과 tenascin의 과표현이 야기되는 것이 관찰되었다.³⁴ 따라서 기질세포에서의 변이와 성장은 증가된 b-FGF와 TGF-β1과 같은 기저세포로부터 유도된 성장인자들에 의해서 일어나게 되는 데 앞으로 TGF-β1과 근섬유아세포/평활근세포로의 교차분화 과정에서 중요역할을 하는 목표유전자에 대한 연구 등 성장과 변이에 대한 전립선의 장기 특이적인 기질 조직 재구성 억제 약물의 발견이 중요한 단계로 남아있다고 생각된다.

국소 신경내분비계 변화

전립선의 신경내분비세포들은 상피세포, 선조직, 및 관조직에 걸쳐 존재하며 일종의 상피세포-신경계-내분비계의 융합된 형태라 할 수 있다. 이 세포들은 많은 펩타이드, 신경펩타이드, 호르몬을 분비하여 전립선의 성장과 분비기능에 영향을 미친다.³⁵ 비록 신경내분비세포들이 상피세포 내의 복잡한 네트워크를 형성하는 신경세포로부터 생성되었지만 신경내분비세포들은 안드로겐과 신경지배로부터는 생물학적으로 독립적인 위치를 가지고 있는 것으로 보인다. 기저세포와 분비세포에 더하여 신경내분비세포들은 전립선의 다기능성 전구세포에서 국소적으로 분화가 일어난 제3의 그룹을 형성한다.³⁶ 인체 전립선의 기저세포와 전구세포로부터의 분화과정은 아직 알려져 있지 않지만 동물 실험에서는 인터페론감마가 그 시발점에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

전립선의 성장을 위한 신경내분비세포의 중요성은 안드로겐 비의존성 전립선암과 관련하여 많은 연구가 진행되고 있으며, 전립선비대증의 병리기전에도 깊이 관여하는 것으로 여겨지고 있다. 그 이유는 생성된 작은 결절조직과 과증식된 결절 주위에 위치하는 관과 유사 조직이 이 신경내분비세포를 많이 포함하고 있기 때문이며,³⁷ CgA와 NSE 항체를 이용, 비대조직과 정상 조직 간의 신경내분비세포의 발현 차이를 비교하였을 때 뚜렷한 차이를 보인다.³⁸ 그러나 다른 한편으로는 전립선비대증에서 보이는 큰 과증식 결절의 대부분에서 신경내분비세포의 발현이 감소를 보였는데,³⁹ 이로 미루어 신경내분비세포와 그 분비 물질이 전립선비대증의 초기 결절 및 관조직 생성에 영향을 주는 것으로 추정할 수 있겠다. 따라서 안드로겐 비의존성 신경내분비 분화 전립선암에서 신경내분비세포 분화에 대한 차단과 신

경내분비세포가 분비하는 신경펩타이드의 길항제 개발이 치료 목표로 부각되고 있으며, 아울러 전립선비대증의 진행 및 정상 전립선 조직에서의 신경내분비세포의 역할에 대해서는 향후 더 많은 연구가 필요하다고 보인다.

전립선 내강-상피세포 상호작용

전립선 상피세포는 수많은 단백질과 저분자량 물질들을 전립선액을 통하여 분비한다. 전립선액에는 항균성물질,⁴⁰ 상피세포에서 유도된 성장인자,⁴¹ 프로테아제 (PSA), 임신을 위해서 여성의 면역체계를 극복하기 위해서 필요할 것으로 생각되는 다양한 면역억제 물질들 (prostaglandins, TGF- β 1) 등이 포함되어 있다.⁴² 게다가 대부분 전립선에서 만들어진 수백 종의 단백질들이 정낭에 존재한다.⁴³ 내강세포의 인자들은 젊은 남성들에 있어서는 임신과 생식에 있어서 필수적 요소이며, 노인들의 전립선비대증에서는 전립선의 성장, 분화, 분비기능에 영향을 주는 방식으로 전립선 상피세포에 영향을 미치게 된다.⁴⁴

전립선비대증은 아밀로이드소체 (전립선 분비 과립)와 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 탄산칼슘, 수산화칼슘의 무기염을 포함하는 전립선결석의 발생이 30% 정도에서 동반되며 아밀로이드소체나 전립선 분비물의 침전물에 의해서 생성된다.⁴⁵ 하부요로증상과의 관계에 대해서는 상반된 견해를 보이고 있다. 분명한 점은 석회화에 의해 전립선관을 막을 수 있고 전립선 관상조직의 폐쇄를 일으켜 염증을 유발할 수 있으며 또한 농양의 원인이 될 수 있다는 점이며, 전립선의 경요도절제술 시 흔히 그 변화를 육안으로도 확인할 수 있다. 따라서 전립선액을 자주 배출함으로써 전립선관에서 작은 결정체의 미세석회화를 방지할 수 있으며 막힌 관안에서 손상 받은 상피에서 침착되는 물질을 방지할 수 있는 것으로 생각되어 왔다.⁴⁶ 그러나 역으로 전립선의 만성적 염증으로 인해 관다발의 협착이 유도되고 이로 인해 석회화 현상이 증가하는 것도 이론적으로 가능하다. 이러한 변화는 주변의 만성적 염증을 동반하게 된다.

이런 내강세포 인자 중에 하나가 TGF- β 1이며 이것은 전립선액과 정낭액에서 고농도로 발견된다.⁴⁷ 전립선비대증을 가지고 있는 환자에서 얻은 기저 상피세포를 TGF- β 1을 이용하여 자극한 결과 vimentin과 노화 관련 beta-galactosidase 양성의 과증식 상피세포를 얻을 수 있었으며,⁴⁸ 과증식된 기저상피세포의 특징은 증상이 있는 전립선비대증 환자에서 그대로 관찰됨을 볼 수 있다.⁴⁹

따라서 프로테오믹 접근방식에 의한 집중적인 전립선액에 대한 연구는 좀 더 자세한 전립선액의 구성과 전립선비대증 혹은 전립선암 환자에서의 특징적인 단백질 표현방식

에 대한 정보를 제공할 것이며, 전립선관상조직의 폐쇄와 만성염증을 일으키는 석회화 과정에 대해서도 보다 상세한 설명을 해 줄 수 있을 것으로 기대된다.

염증, 침윤성 림프구 및 신생 혈관의 역할

전립선비대증은 흔히 전립선염을 동반하게 되며, 전립선비대증 환자의 조직검사 소견 중에 40-90%에서 염증이 동반된다. 실험적으로는 약한 에스트로겐의 자극이 전립선에 염증을 유도할 수 있다.⁵⁰ 이 사실이 전립선비대증에서 염증의 동반이 성호르몬의 변화와 관련이 있는지에 대해서는 더 연구가 필요하겠으나, 만성염증은 전립선비대증에서 근섬유조직의 성장과정으로 제시된 바도 있다.⁵¹ 전립선비대증 환자에서 기질 내의 결절들은 만성적으로 활성화된 T 림프구, 대식세포, B 림프구의 침윤을 보인다.⁵² 이런 염증세포들의 침윤은 주로 간질조직에서 일어나고 상피와 관조직 주위 침착으로 선상피를 파괴시킬 수 있다.⁵³ 전립선에서의 면역반응은 본래 T-세포 매개성이며, 기질조직에는 보조 T 세포 (CD4+)가 상피조직에는 세포독성 T 세포 (CD8+)가 존재한다.

이런 세포 침윤 이외에도 전립선비대증 조직에서 싸이토카인 상승이 보고되고 있다. 이와 같은 현상은 특히 기질세포에서의 IL-15,⁵⁴ T 세포의 침윤에서는 IL-17,⁵⁵ 기저 및 기질세포에서의 인터페론 감마,⁵⁶ 상피세포에서는 IL-8이 관여하는 것으로 알려져 있다.⁵⁷ 이외 arachidonic acid를 프로스타그란딘으로 변환시키는 cyclooxygenase 2 (Cox-2)의 상승이 전립선비대증 조직의 상피세포와 대식세포에서 주목받고 있다.⁵⁸

만성염증은 세포가 침윤된 곳에서 조직의 손상을 야기하는 산화적인 스트레스의 근원이 된다는 것이 잘 알려져 있다.⁵⁹ 대식세포들은 NADPH에 의해서 활성화된 superoxide anion (O_2^-)와 hydrogen peroxide (H_2O_2)와 같은 반응성 산화기 (reactive oxygen species; ROS)를 생산하며,⁶⁰ 이렇게 증가된 산화적인 스트레스는 만성전립선염을 가지고 있는 환자의 전립선 조직과 정낭액에서도 쉽게 측정할 수 있다.^{61,62}

전립선의 면역계는 전립선 내강에 들어오는 이물질을 방어하는 기전으로 작동하는데 노화과정 중에 발생하는 만성염증과 감염은 과도한 ROS의 생산과 조직손상을 야기하며 이를 통하여 상처치유과정과 유사하게 기질조직의 변화가 일어나게 된다.⁵¹ 따라서 전립선에서 염증성 산화물질의 과잉생산을 줄이는 항산화제에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있으며, 특히 전립선암의 진행 및 전립선비대증의 증식 예방과 관련하여 식이를 통한 시도가 활발하다. 이와 관련하여 이소플라본 중 제니스타인이 정상 전립선에 비해 전

립선비대 조직에서 감소를 보이는 점은 제니스타인의 일부 항산화, 항증식 효과와도 연관이 있을 것으로 생각된다.⁶³ 이외 전립선비대증에서의 혈관 신생과 관련된 연구도 혈관

증식 억제제가 전립선비대증의 진행을 억제할 가능성을 보여주고 있다.⁶⁴

요 약

Table 1. Characteristic tissue changes in aging prostate

1. Hypertrophic basal cells
2. Altered autonomous innervations, leading to less relaxation and a high adrenergic tonus
3. Increased bFGF and TGF-β1 production leading to stromal proliferation and transdifferentiation and excessive extracellular matrix production
4. Altered neuroendocrine cell function and release of neuroendocrine peptides
5. Altered secretions of luminal cells leading to calcification, clogged ducts and inflammation
6. More infiltrates of lymphocytes and production of proinflammatory cytokines
7. Increased ROS production that damages epithelial as well as stromal cells
8. Increased vascular components
9. Strong upregulation of senescence-associated beta-galactosidase activity and vimentin expression

bFGF: basic fibroblast growth factor, TGF-β1: transforming growth factor beta 1, ROS: reactive oxygen species

전립선비대증을 설명할 수 있는 단 하나의 병리기전은 존재하지 않는다. 아직도 이 질환의 정확한 병리기전에 대한 이해는 부족한 편이지만, 장기의 노화 과정 중 생물학적 연결 체계들 사이에 보이는 여러 현상들 간에 상승작용이 있는 것으로 추정하고 있다. 나이에 따른 전립선조직 재편 과정은 기저세포의 비후, 내강세포의 분비 변화에 따른 전립선관 폐쇄, 염증 및 석회화, 사이토카인을 생산하는 림프구의 침착, 상피 및 기질세포에 손상을 주는 산화기의 생산 증가, 기질세포의 증식, 교차분화, 세포외 기질 생산을 야기하는 bFGF, TGF-β1의 증가, 자율신경계 변화에 의한 이완 장애 및 아드레날린성 감도 증가, 신경내분비 세포의 기능 및 단백질 분비의 변화 등을 들 수 있다 (Table 1).

이런 현상들은 전립선에서 기존 호르몬 체계의 변화와 함께 국소적 신경계, 내분비계 및 면역계 그리고 세포와 세포간의 상호작용, 조직의 항상성 및 기능에 관여하는 특별한 세포유형 및 분자생물학적 변화 등을 통해 일어난다 (Table 2).⁶⁵ 특히 대사적으로 활성화된 상피세포에서 지속

Table 2. Alterations in cellular components & molecular signaling in benign prostatic hyperplasia (BPH)*

	Increase	Decrease
Stroma	Fibroblasts/fibromuscular components	Smooth muscle myosin heavy chain
	Nonmuscle myosin heavy chain	Elastin
Epithelial, luminal cell	Intraluminal space	Prostate specific membrane antigen
	Vimentin	Alpha1-antichymotrypsin
basal cell		Alpha1b-adrenergic receptor
NE cell		C-CAM expression
		Number
Hormones	5 alpha reductase activity	Overall innervation
	17 beta hydroxysteroid dehydrogenase	Androgen co-repressor
	Nuclear androgen receptor	
	Androgen receptor co-activator	
Growth factors	Fibroblast growth factors	IGF down-regulators
	Hypoxia induced factor 1	
	Insulin growth factors	
	Insulin growth factor receptors	
	Vasculoendothelial growth factor	
Cytokines	Interleukins (IL-1-alpha, -2, -4, -8, -15, -17)	
Others	Mitogenic activated protein kinases	Thrombospondin-1
	Angiotensin converting enzyme	Vit D1-alpha hydroxylase

*Data rearranged from reference number 65. NE: norepinephrine, IGF: insulin-like growth factor

적인 스트레스, 형질 발현인자와 독성물질들이 전립선비대증 및 장기의 증식을 일으키는 주된 자극이라고 생각한다. 따라서 조직재편에 영향을 미치는 핵심 요소를 찾아내는 것이 나이와 관련된 전립선의 이상 증식을 치료하고 예방하는 데 가장 중요한 일이 될 것이다.

REFERENCES

- De Marzo AM, Coffey DS, Nelson WG. New concepts in tissue specificity for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;53:29-39
- Steiner MS, Couch RC, Raghow S, Stauffer D. The chimpanzee as a model of human benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1999;162:1454-61
- Schroder FH, Blom JH. Natural history of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Prostate* 1989;2(Suppl):17-22
- Hong SJ, Rayford W, Valiquette L, Emberton M. The importance of patient perception in the clinical assessment of benign prostatic hyperplasia and its management. *BJU Int* 2005;95:15-9
- <http://kosis.nso.go.kr>, Census population 2000
- Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, Jones GW, Scardino PT, Murphy GP. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer* 1992;70(1 Suppl):291-301
- Roberts RO, Jacobson PJ, Rhodes T, Klee GG, Leiber MM, Jacobsen SJ. Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2004;61:124-31
- Zhang J, Hess MW, Thurnher M, Hobisch A, Radmayr C, Cronauer MV, et al. Human prostatic smooth muscle cells in culture: estradiol enhances expression of smooth muscle cell-specific markers. *Prostate* 1997;30:117-29
- Royuela M, de Miguel MP, Bethencourt FR, Sanchez-Chapado M, Fraile B, Arenas MI, et al. Estrogen receptors alpha and beta in the normal, hyperplastic and carcinomatous human prostate. *J Endocrinol* 2001;168:447-54
- Sciarra F, Toscano V. Role of estrogens in human benign prostatic hyperplasia. *Arch Androl* 2000;44:213-20
- Hong SJ, Chung BH, Lee DH. Different sex steroidal responses in adult mouse prostate and in fetal urogenital sinus. *Korean J Urol* 1997;38:335-50
- Geller J, Sionit L. Castration-like effects on the human prostate of a 5 alpha-reductase inhibitor, finasteride. *J Cell Biochem* 1992;16(Suppl):109-12
- Clark RV, Hermann DJ, Cunningham GR, Wilson TH, Morrill BB, Hobbs S. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2179-84
- Steers WD. 5alpha-reductase activity in the prostate. *Urology* 2001;58:17-24
- O'Leary MP, Roehrborn C, Andriole G, Nickel C, Boyle P, Hofner K. Improvements in benign prostatic hyperplasia-specific quality of life with dutasteride, the novel dual 5alpha-reductase inhibitor. *BJU Int* 2003;92:262-6
- Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;37:367-80
- Burnett AL, Maguire MP, Chamness SJ, Ricker DD, Takeda M, Lepor H, et al. Characterization and localization of nitric oxide synthase in the human prostate. *Urology* 1995;45:435-9
- Chapple CR, Crowe R, Gilpin SA, Gosling J, Burnstock G. The innervation of the human prostate gland-the changes associated with benign enlargement. *J Urol* 1991;146:1637-44
- Lepor H, Shapiro E. Characterization of alpha1 adrenergic receptors in human benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1984;132:1226-9
- Caine M, Raz S, Zeigler M. Adrenergic and cholinergic receptors in the human prostate, prostatic capsule and bladder neck. *Br J Urol* 1975;47:193-202
- Andersson KE. Alpha-adrenoceptors and benign prostatic hyperplasia: basic principles for treatment with alpha-adrenoceptor antagonists. *World J Urol* 2002;19:390-6
- Chung BH, Yang KM, Hong SJ. Meta-analysis of alpha receptor antagonist for benign prostatic hyperplasia from papers that were published in Korea. *Korean J Urol* 2005;46:252-8
- Gradini R, Realacci M, Ginepri A, Naso G, Santangelo C, Cela O, et al. Nitric oxide synthases in normal and benign hyperplastic human prostate: immunohistochemistry and molecular biology. *J Pathol* 1999;189:224-9
- Cook AL, Haynes JM. Protein kinase G II-mediated proliferative effects in human cultured prostatic stromal cells. *Cell Signal* 2004;16:253-61
- Oh HY, Kwon SM, Lee JR, Kim SI, Choi YD, Hong SJ. Expression of heme oxygenase -2 and smooth muscle relaxation by carbon monoxide in rat prostate: effects of age and castration. *Korean J Urol* 2003;44:592-8
- Deshmukh N, Scotson J, Dodson AR, Smith PH, Ke Y, Foster CS. Differential expression of acidic and basic fibroblast growth factors in benign prostatic hyperplasia identified by immunohistochemistry. *Br J Urol* 1997;80:869-74
- Mori H, Maki M, Oishi K, Jaye M, Igarashi K, Yoshida O, et al. Increased expression of genes for basic fibroblast growth factor and transforming growth factor type beta 2 in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1990;16:71-80
- Boget S, Cereser C, Parvaz P, Leriche A, Revol A. Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) is over-expressed in benign prostatic hyperplasia whereas FGFR2-IIIc and FGFR3 are not. *Eur J Endocrinol* 2001;145:303-10
- Janssen M, Albrecht M, Moschler O, Renneberg H, Fritz B, Aumuller G, et al. Cell lineage characteristics of human prostatic stromal cells cultured in vitro. *Prostate* 2000;43:20-30
- Royuela M, de Miguel MP, Bethencourt FR, Sanchez-Chapado

- M, Fraile B, Paniagua R. Transforming growth factor beta 1 and its receptor types I and II. Comparison in human normal prostate, benign prostatic hyperplasia, and prostatic carcinoma. *Growth Factors* 1998;16:101-10
31. Kassen A, Sutkowski DM, Ahn H, Sensibar JA, Kozlowski JM, Lee C. Stromal cells of the human prostate: initial isolation and characterization. *Prostate* 1996;28:89-97
32. Rumpold H, Untergasser G, Madersbacher S, Berger P. The development of benign prostatic hyperplasia by trans-differentiation of prostatic stromal cells. *Exp Gerontol* 2002;37:1001-4
33. Tuxhorn JA, Ayala GE, Smith MJ, Smith VC, Dang TD, Rowley DR. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling. *Clin Cancer Res* 2002;8:2912-23
34. Rumpold H, Mascher K, Untergasser G, Plas E, Hermann M, Berger P. Trans-differentiation of prostatic stromal cells leads to decreased glycoprotein hormone alpha production. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5297-303
35. di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine cells of the prostate and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review of morphologic aspects. *Urology* 1998;51:121-4
36. Rumpold H, Heinrich E, Untergasser G, Hermann M, Pfister G, Plas E, et al. Neuroendocrine differentiation of human prostatic primary epithelial cells in vitro. *Prostate* 2002;53:101-8
37. Cockett AT, di Sant'Agnese PA, Gopinath P, Schoen SR, Abrahamsson PA. Relationship of neuroendocrine cells of prostate and serotonin to benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1993;42:512-9
38. Hong SJ, Kwon SM, Kim SI, Oh HY, Chung BC. Expression of neuroendocrine cells in benign prostatic hyperplasia and the effect of dihydrotestosterone. *Korean J Urol* 2003;44:267-71
39. Martin R, Fraile B, Peinado F, Arenas MI, Elices M, Alonso L, et al. Immunohistochemical localization of protein gene product 9.5, ubiquitin, and neuropeptide Y immunoreactivities in epithelial and neuroendocrine cells from normal and hyperplastic human prostate. *J Histochem Cytochem* 2000;48:1121-30
40. Sitaram N, Nagaraj R. Seminal plasmin. *Bioessays* 1995;17:415-22
41. Gann PH, Klein KG, Chatterton RT, Ellman AE, Grayhack JT, Nadler JB, et al. Growth factors in expressed prostatic fluid from men with prostate cancer, BPH, and clinically normal prostates. *Prostate* 1999;40:248-55
42. Kelly RW, Holland P, Skibinski G, Harrison C, McMillan L, Hargreave T, et al. Extracellular organelles (prostasomes) are immunosuppressive components of human semen. *Clin Exp Immunol* 1991;86:550-6
43. Fung KY, Glode LM, Green S, Duncan MW. A comprehensive characterization of the peptide and protein constituents of human seminal fluid. *Prostate* 2004;61:171-81
44. Untergasser G, Rumpold H, Plas E, Madersbacher S, Berger P. A low-molecular-weight fraction of human seminal plasma activates adenylyl cyclase and induces caspase 3-independent apoptosis in prostatic epithelial cells by decreasing mitochondrial potential and Bcl-2/Bax ratio. *FASEB J* 2001;15:673-83
45. Geramoutsos I, Gyftopoulos K, Perimenis P, Thanou V, Liagka D, Siambilis D, et al. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults. *Eur Urol* 2004;45:333-7
46. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA* 2004;291:1578-86
47. Nocera M, Chu TM. Characterization of latent transforming growth factor-beta from human seminal plasma. *Am J Reprod Immunol* 1995;33:282-91
48. Untergasser G, Gander R, Rumpold H, Heinrich E, Plas E, Berger P. TGF-beta cytokines increase senescence-associated beta-galactosidase activity in human prostate basal cells by supporting differentiation processes, but not cellular senescence. *Exp Gerontol* 2003;38:1179-88
49. Choi J, Shendrik I, Peacocke M, Peehl D, Buttyan R, Ikeguchi EF, et al. Expression of senescence-associated beta-galactosidase in enlarged prostates from men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2000;56:160-6
50. Kwon SM, Kim SI, Chun DC, Cho NH, Chung BC, Park BH, et al. Development of rat prostatitis model by oral administration of isoflavone and its characteristics. *Yonsei Med J* 2001;42:397-406
51. Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, Stix U, Haitel A, Knerer B, et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate* 2002;52:43-58
52. Bierhoff E, Vogel J, Benz M, Giefer T, Wernert N, Pfeifer U. Stromal nodules in benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1996;29:345-54
53. Schatteman PH, Hoekx L, Wyndaele JJ, Jeuris W, van Marck E. Inflammation in prostate biopsies of men without prostatic malignancy or clinical prostatitis: correlation with total serum PSA and PSA density. *Eur Urol* 2000;37:404-12
54. Handisurya A, Steiner GE, Stix U, Ecker RC, Pfaffeneder-Mantai S, Langer D, et al. Differential expression of interleukin-15, a pro-inflammatory cytokine and T-cell growth factor, and its receptor in human prostate. *Prostate* 2001;49:251-62
55. Steiner GE, Newman ME, Paikl D, Stix U, Memaran-Dagda M, Lee C, et al. Expression and function of pro-inflammatory interleukin IL-17 and IL-17 receptor in normal, benign hyperplastic, and malignant prostate. *Prostate* 2003;56:171-82
56. Royuela M, de Miguel MP, Ruiz A, Fraile B, Arenas MJ, Romo E, et al. Interferon-gamma and its functional receptors overexpression in benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma: parallelism with c-myc and p53 expression. *Eur*

- Cytokine Netw 2000;11:119-27
 57. Giri D, Ittmann M. Interleukin-8 is a paracrine inducer of fibroblast growth factor 2, a stromal and epithelial growth factor in benign prostatic hyperplasia. *Am J Pathol* 2001;159:139-47
 58. Wang W, Bergh A, Damber JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate* 2004;61:60-72
 59. Victor VM, Rocha M, de la Fuente M. Immune cells: free radicals and antioxidants in sepsis. *Int Immunopharmacol* 2004;4:327-47
 60. Forman HJ, Torres M. Reactive oxygen species and cell signaling: respiratory burst in macrophage signaling. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(Suppl):S4-8
 61. Shahed AR, Shoskes DA. Correlation of beta-endorphin and prostaglandin E2 levels in prostatic fluid of patients with chronic prostatitis with diagnosis and treatment response. *J Urol* 2001;166:1738-41
 62. Potts JM, Pasqualotto FF. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Andrologia* 2003;35:304-308
 63. Hong SJ, Kim SI, Kwon SM, Lee JR, Chung BC. Concentration of isoflavone and lignans in plasma and prostatic tissues of normal control and benign prostatic hyperplasia. *Yonsei Med J* 2002;43:236-41
 64. Schmidt A, Sommer F, Ozgur E, Klotz T, Engelmann U, Addicks K, et al. Vessels in benign prostatic hyperplasia contain more binding sites for endostatin than vessels in normal prostate tissue. *Eur Urol* 2004;46:765-7
 65. Lee KL, Peehl DM. Molecular and cellular pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;172:1784-91
-